

WATER-BASED BILE ACID AGENT FOR INTERNAL USE

Patent number: JP62153220
Publication date: 1987-07-08
Inventor: NAKAZAWA SHINZO; KUNO SATOSHI
Applicant: TOKYO TANABE CO
Classification:
- international: **A61K31/575; A61K47/00; A61K31/575; A61K47/00;**
(IPC1-7): A61K31/575; A61K47/00
- european:
Application number: JP19850292933 19851227
Priority number(s): JP19850292933 19851227

Report a data error here

Abstract of JP62153220

PURPOSE: To provide an easily producible water-based bile acid agent for internal use, which is an easily drinkable clear liquid having masked intrinsic bitter taste of bile acid and useful as a cholagogue, by compounding a specific amount of dextrin to bile acid. **CONSTITUTION:** The objective water-based bile acid agent for internal use can be produced by compounding a dextrin (e.g. amylopectin, erythropectin, etc.) to a bile acid (e.g. ursodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid, etc.). The weight ratio of dextrin to bile acid is ≥ 30 and the concentration of dextrin in the agent is $\leq 35\%$ (W/W). It can be prepared either by fluidized layer granulation method or dispersion method. The hazard of bile acid scattering is suppressed compared with the conventional process for preparation of a water-based agent using a bile acid clathrate compound. A clear agent free from bitter taste can be produced with simple procedure. The nature of dextrin is weakly acidic and, accordingly, the requirement of a water-based internal agent can be satisfied without pH adjustment.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-153220

⑬ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和62年(1987)7月8日
A 61 K 31/575 A C T 7252-4C
// A 61 K 47/00 3 3 6 L-6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 胆汁酸内用水剤

⑯ 特 願 昭60-292933

⑰ 出 願 昭60(1985)12月27日

⑱ 発 明 者 中 澤 進 三 結城市大字結城1576番地
⑲ 発 明 者 久 野 悟 司 足利市堀込町2568番地 トリコット団地1-36
⑳ 出 願 人 東京田辺製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目7番地3
㉑ 代 理 人 弁理士 松山 直行

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

胆汁酸内用水剤

2. 特許請求の範囲

(1) 胆汁酸及びデキストリン類を含有する水剤において、胆汁酸に対するデキストリン類の配合重量比が30以上であり、デキストリン類の含有濃度が35%(W/W)以下であることを特徴とする胆汁酸内用水剤。

(2) 胆汁酸が、ウルソデオキシコール酸又はケノデオキシコール酸である特許請求の範囲第1項記載の胆汁酸内用水剤。

(3) デキストリン類が、アミロデキストリン、エリスロデキストリン又はマルトデキストリンである特許請求の範囲第2項記載の胆汁酸内用水剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は胆汁酸及びデキストリン類を含有する胆汁酸内用水剤に関する。本発明の胆汁酸内用水剤は、胆汁酸を水に可溶化した澄明な液剤であり、

且つ、胆汁酸固有の極度の苦味がマスクされているため、内服しやすい胆汁酸製剤として利用できるものである。

従来の技術

胆汁酸は利胆薬として常用され、その効能、効果は高く評価されている薬物であるが、それ自体は水に対してほとんど溶解せず、しかも極度の苦味を呈するという性質を有している。従って、苦味のない澄明な胆汁酸水溶液の調製は極めて困難であり、錠剤又は顆粒剤等の固形製剤よりもはるかに消化管吸収が良好な、内用水剤の実用化が大きく阻まれているのが実情である。

従来の胆汁酸水溶液製剤を得る方法としては、例えば、胆汁酸をそのナトリウム塩にして可溶化する方法(特公昭35-17149号公報)、及び胆汁酸をβ-シクロデキストリンの包接化合物に変換して可溶化する方法(特開昭55-22616号公報)などが報告されている。一方、胆汁酸水溶液の苦味を緩和する方法としては、例えば、白糖又はハチ蜜等の増味剤の甘味を利用する方法〔医薬品開

発基礎講座XI薬剤製造法(下) 706頁 昭和46年11月15日 協同人書館発行]が知られている。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら、上述の胆汁酸塩による可溶化法は、水溶液のpH値が9.5~11.0であることを必須条件とするため、慎重なpH調整を余儀なくされ、しかも液性が中性又は弱酸性が望ましいとされる内用水剤への応用には問題がある。これに加え、この方法では、得られる胆汁酸水溶液の苦味は全く消失せず、却って増強される場合も生ずる。また、上述の包接化合物による可溶化法は、得られる包接化合物が極度に嵩高となり(ゆるみ見掛比重0.04g/cc、逃飛率38~45%)、しかも微粉末であるため、これを用いて内用水剤を調製する場合には、その取扱いが極めて煩わしく、胆汁酸の飛散による製造担当者の健康への悪影響が懸念される。一方、矯味剤を用いて苦味を緩和する方法では、胆汁酸水溶液の苦味が十分マスクされ得ず、内服後の後味の悪さが指摘されている。これに加えて、白糖又はハチ蜜等のシロップ剤には、胆汁

リン類の配合重量比が30以上であり、デキストリン類の含有濃度が35%(W/W)以下であることを特徴とする胆汁酸内用水剤(以下単に本発明水剤と略す。)が提供される。

本発明水剤の主薬である胆汁酸の含量は、胆汁酸の薬効が期待できる範囲内であれば、任意に設定することができる。これに対して本発明水剤におけるデキストリン類の配合量は、少なくとも胆汁酸に対して、その配合重量比が30以上であり、かつ、水剤の全重量に対する含有濃度が35%(W/W)以下であることを必要とする。これらを要件とするのは、①配合重量比が30未満の場合には、胆汁酸の可溶化が不十分で澄明な胆汁酸水溶液が得られず、加えて、十分な苦味のマスク効果が発揮されないからであり、また、②デキストリン類の含有濃度が35%(W/W)を越える場合には、却って胆汁酸の可溶化効果が減少し、しかも水溶液の白濁現象が生じて来るからである。なお、本発明水剤において、デキストリン類を配合するその他の利点としては、デキストリン類の水溶液はその液性が本

酸を可溶化する効果が全くないという致命的欠点が存在する。そのほか、本発明者らは、難溶性薬物の可溶化又は分散化において一般的に使用される医薬品添加物、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロース等の高分子化合物又はステアリン酸ポリオキシル-40もしくはポリエチレングリコール等の界面活性剤を用い、胆汁酸水溶液の製造実験を試みたが、いずれの実験でも、可溶化及び苦味緩和の両面を同時に満足させる結果を得ることはできなかった。

問題点を解決するための手段

ところが、糊剤又は製剤用希釈剤として繁用されているデキストリン類を使用し、胆汁酸水溶液の調製を行ったところ、驚くべきことに、胆汁酸が完全に可溶化されて澄明な水溶液となり、しかもこの水溶液は全く苦味がないことを知り本発明に到達した。

本発明によれば、胆汁酸及びデキストリン類を含有する水剤において、胆汁酸に対するデキスト

来的に弱酸性であることから、中性又は弱酸性が望ましいとされる内用水剤の条件を、めんどろなpH調整を施すことなく労せずして満足せしめ得ることが挙げられる。

ここで、使用できる胆汁酸としては、ウルソデオキシコール酸又はケノデオキシコール酸等が挙げられる。また、デキストリン類としては、アミロデキストリン、エリスロデキストリン又はマルトデキストリン等が挙げられる。

本発明水剤は胆汁酸、デキストリン類及び水を必須成分とするものであるが、その製法に応じて、これら三成分以外の成分、例えば、ヒドロキシプロピルセルロースもしくはポリビニルピロリドン等の結合剤、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60もしくはプロピレングリコール等の界面活性剤又は微量のエタノールを含む場合もある。また、他の医薬品添加物、例えば、胆汁酸の保存を計るための保存剤、味と香を整えるための矯味剤もしくは芳香剤又は腐敗を阻止するための防腐補助剤を必要に応じて含有

せしめてもよい。ここで、保存剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル又はデヒドロ酢酸が挙げられる。矯味剤としては、白糖、グルコース、クエン酸ナトリウム又はリン酸ナトリウムが、芳香剤としては、メントール、オレンジフレーバー、ストロベリーフレーバー、バニラフレーバー、ケイ皮香料又は梅香料が挙げられる。防腐補助剤としては、クエン酸、塩酸又はリン酸等が挙げられる。

更に、本発明水剤は、胆汁酸との相乗効果が期待できる他の有効成分、例えば、 γ -オリザノール、タウリンもしくはローヤルゼリー等の滋養強壮剤、塩酸チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、アスコルビン酸、トコフェロール、ピオチンもしくはパントテン酸カルシウム等のビタミン剤又はゲンチアナ、ケイ皮、コウボウ、甘草、ウイキョウ、ショウキョウ、ニンジンもしくはチン皮等の生薬製剤を含めることもできる。

本発明水剤は、1重量部の胆汁酸と30重量部以

度が35%(W/W)以下になるよう調整することにより調製することができる(以下分散法と略す。)。この分散法の胆汁酸分散液を得る工程において、胆汁酸は原末(ゆるみ見掛比重0.18~0.25g/cc、逃飛率15~24%)をそのまま用いてもよいが、分散性を向上させるために、当該原末をエタノールに溶解したものをを用いてもよい。また、必要に応じてステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60又はプロピレングリコール等の界面活性剤を更に添加してもよい。

流動層造粒法及び分散法のいずれの方法においても、前述の特開昭55-22616号公報記載の胆汁酸包接化合物(ゆるみ見掛比重0.04g/cc、逃飛率38~45%)を用いて水剤を調製する場合に比べて、胆汁酸の飛散という危険性ははるかに低く、簡便な取扱いでもって澄明な胆汁酸内用水剤を得ることができる。

本発明水剤に前述の保存剤、矯味剤、芳香剤又は防腐補助剤を含有せしめる場合には、流動層造粒法では造粒工程において、分散法では胆汁酸分

上のデキストリン類とを流動層で混合し、これに適当な結合液を噴霧して50~80℃の送風条件で造粒し、ついで得られた造粒物を水に添加して15~70℃で攪拌溶解し、デキストリン類の最終含有濃度が35%(W/W)以下になるように同温度の水で調整することにより調製することができる(以下流動層造粒法と略す。)。適当な結合液としては、水又はヒドロキシプロピルセルロースもしくはポリビニルピロリドン等の結合剤、もしくはステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60もしくはプロピレングリコール等の界面活性剤の水溶液もしくは含水エタノール溶液が挙げられる。この流動層造粒法の造粒工程では、飛散性が極めて低い造粒物、即ち、ゆるみ見掛比重が0.35~0.61g/cc、逃飛率が8~13%である造粒物を得ることができる。

また、本発明水剤は、1重量部の胆汁酸を水中に均一に分散させたのち、この分散液に30重量部以上のデキストリン類を加えて15~70℃で攪拌溶解し、同温度の水でデキストリン類の最終含有濃

度を得る工程においてそれらの医薬品添加物を加えてもよく、あるいは両方法ともに、その後の攪拌溶解して胆汁酸を可溶化する工程において、それらの医薬品添加物を加えてもよい。胆汁酸との相乗効果が期待できる前述の他の有効成分を本発明水剤に含有せしめる場合には、両方法ともに、胆汁酸の可溶化工程でそれらの有効成分を添加するのが望ましい。添加する有効成分は原末をそのまま用いてもよいが、滋養強壮剤又はビタミン剤にあってはそれらの水溶液又は水性懸濁液を、生薬製剤にあっては生薬エキス、生薬流エキス又は生薬チンキ等を用いるのが望ましい。

作用及び発明の効果

本発明水剤におけるデキストリン類の胆汁酸可溶化効果及び苦味マスク効果を以下に説明する。

胆汁酸可溶化効果及び苦味マスク効果の試験は、70種類の試料を調製し、これを用いて実施した。各試料は、各々所定量のウルソデオキシコール酸(ゆるみ見掛比重0.24g/cc、逃飛率17%)又はケノデオキシコール酸(ゆるみ見掛比重0.19g/

cc、逃飛率22%)を、精製水に均一に分散させ、これに各々所定量のアミロデキストリン、エリスロデキストリン又はマルトデキストリンを加え、20~65℃で攪拌混合し、ついで同温度の精製水にて各試料ごとに全量が100gとなるように調整することにより調製した。このようにして調製した各試料の水以外の組成は、第1表及び第2表の水剤組成の欄に記載したとおりであった。また、各試料の液性を調べたところ、そのpH値は3.3~5.0の範囲内にあり、弱酸性を示した。

胆汁酸可溶化効果は、分光光度計で測定した波長660 nmにおける各試料の吸光度、及び目視による各試料の澄明性を総合して判断した。苦味マスク効果はパネラー10名による苦味官能テストで判断した。

結果を第1表及び第2表の可溶化効果及び苦味マスク効果の各欄に示す。両表において、目視による澄明性は、白濁している場合を+でやや白濁している場合を±で、澄明の場合を-でそれぞれ表示した。また、苦味マスク効果は、各パネラー

が、各試料10gずつを20秒間、口に含んだのち飲み下し、10名のパネラー全員が苦味を感じなかった場合を○で、1~7名が苦味を感じた場合を△で、8名以上が苦味を感じた場合を×でそれぞれ表示した。なお、両表において、配合比とは、胆汁酸の含有重量に対するデキストリン類の含有重量の比を意味する。

(以下余白)

第 1 表

試料 No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水 剤 組 成	ウルソデオキシコール酸(mg)	12	30	120	200	240	120	200	240	12	25
	アミロデキストリン(g)	6	6	6	6	6				15	15
	マルトデキストリン(g)						6	6	6		
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	6	6	6	6	6	6	6	6	15	15
	配 合 比	500	200	50	30	25	50	30	25	1250	600
可溶化効果	吸 光 度	0.006	0.008	0.012	0.058	0.302	0.050	0.088	0.492	0.006	0.008
	澄 明 性	-	-	-	-	±	-	-	+	-	-
苦 味 マ ス ク 効 果		○	○	○	○	△	○	○	△	○	○

第 1 表 (つづき)

試料 No.		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
水 剤 組 成	ウルソデオキシコール酸(mg)	250	500	600	250	500	600	60	100	600	1000
	アミロデキストリン(g)	15	15	15				30	30	30	30
	マルトデキストリン(g)				15	15	15				
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	15	15	15	15	15	15	30	30	30	30
	配 合 比	60	30	25	60	30	25	500	300	50	30
可溶化効果	吸 光 度	0.032	0.084	0.66	0.048	0.092	0.78	0.008	0.010	0.088	0.094
	澄 明 性	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
苦 味 マ ス ク 効 果		○	○	△	○	○	△	○	○	○	○

第 1 表 (つづき)

試料 No.		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
水 剤 組 成	ウルソデオキシコール酸 (mg)	1200	600	1000	1200	70	233	437	1167	1750	437
	アミロデキストリン (g)	30				35	35	35	35	35	
	マルトデキストリン (g)		30	30	30						35
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	30	30	30	30	35	35	35	35	35	35
配 合 比		25	50	30	25	500	150	80	30	20	80
可溶化効果	吸 光 度	0.89	0.090	0.102	0.98	0.022	0.074	0.088	0.101	1.1	0.100
	澄 明 性	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
苦 味 マ ス ク 効 果		△	○	○	△	○	○	○	○	△	○

第 1 表 (つづき)

試料 No.		31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
水 剤 組 成	ウルソデオキシコール酸 (mg)	1167	1750	80	200	400	500	800	80	200	400
	アミロデキストリン (g)			40	40	40	40	40			
	マルトデキストリン (g)	35	35						40	40	40
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	35	35	40	40	40	40	40	40	40	40
配 合 比		30	20	500	200	100	80	50	500	200	100
可溶化効果	吸 光 度	0.102	1.3	0.264	0.62	0.98	1.4	1.5	0.428	0.84	0.96
	澄 明 性	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+
苦 味 マ ス ク 効 果		○	△	○	△	△	x	x	○	△	x

第 2 表

試料 No.		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
水 剤 組 成	ケノデオキシコール酸 (mg)	25	100	250	333	400	250	333	400	60	100
	アミロデキストリン (g)	10	10	10	10	10				30	30
	エリスロデキストリン (g)						10	10	10		
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30
配 合 比		400	100	40	30	25	40	30	25	500	300
可溶化効果	吸 光 度	0.008	0.008	0.022	0.070	0.505	0.040	0.088	0.666	0.010	0.022
	澄 明 性	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
苦 味 マ ス ク 効 果		○	○	○	○	△	○	○	△	○	○

第 2 表 (つづき)

試料 No.		51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
水 剤 組 成	ケノデオキシコール酸 (mg)	600	1000	1200	1000	1200	70	233	437	1167	1750
	アミロデキストリン (g)	30	30	30			35	35	35	35	35
	エリスロデキストリン (g)				30	30					
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	30	30	30	30	30	35	35	35	35	35
配 合 比		50	30	25	30	25	500	150	80	30	20
可溶化効果	吸 光 度	0.094	0.100	0.92	0.098	1.1	0.009	0.048	0.100	0.102	1.2
	澄 明 性	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+
苦 味 マ ス ク 効 果		○	○	△	○	△	○	○	○	○	x

第 2 表 (つづき)

試料 No.		61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
水 剤 組 成	ケノデオキシコール酸 (mg)	1167	1750	80	200	400	500	800	80	200	400
	アミロデキストリン (g)			40	40	40	40	40			
	エリスロデキストリン (g)	35	35						40	40	40
	デキストリン類の含有濃度%(W/W)	35	35	40	40	40	40	40	40	40	40
配 合 比		30	20	500	200	100	80	50	500	200	100
可溶化効果	吸 光 度	0.104	1.4	0.338	0.74	0.98	1.6	1.8	0.56	0.80	1.2
	澄 明 性	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+
苦 味 マ ス ク 効 果		○	×	○	△	×	×	×	○	△	×

(以下余白)

第1表及び第2表から明白のように、胆汁酸内用水剤において、胆汁酸に対するデキストリン類の配合重量比が30以上であり、かつ、デキストリン類の含有濃度が35%(W/W)以下であれば、胆汁酸が水に顕著に可溶化し、吸光度が約0.1以下という澄明な水溶液になり、同時に胆汁酸固有の苦味が十分マスクされることが認められる。従って、本発明水剤は、胆汁酸製剤において、苦味のない内用水剤として利用できるものである。

前述した試料のうちの大部分は本発明の実施例に相当するものであるが、本発明を更に説明するために、それら以外の実施例を以下に詳述する。

実施例1

ウルソデオキシコール酸10g及びバラオキシ安息香酸ブチル1gをエタノールに溶解し、全量を正確に100mlとした。このエタノール溶液1mlをメスピペットで秤取し、これを滅菌精製水80gに注入し均一に分散させた。この分散液にアミロデキストリン3gを加え、60~65℃に加温しながら十分攪拌混合した。このアミロデキストリンの添

加により、白濁していた分散液は直ちに澄明な水溶液となり、しかも全く苦味が感じられなかった。

つぎに、得られた水溶液に、甘草エキス350mg、ショウキョウ流エキス0.8ml、ウイキョウチンキ1.5ml、ケイ皮流エキス0.5ml及びニンジンエキス130mg、梅香料0.1ml、グルコース10g並びに0.5gのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を添加して十分に攪拌混合し、これを0.45μのメンブランフィルターを用いて除菌濾過したのち滅菌精製水にて全量を100gとした。この最終液を20ml容量のドリンク剤用瓶5本に均等に小分け充填し、メタルキャップで密封して胃腸内服剤とした。各瓶のウルソデオキシコール酸含量は、ガスクロマトグラフィーで測定したところ、1瓶あたり19.8±0.3mgであった。

実施例2

5gのケノデオキシコール酸(ゆるみ見掛比重0.18g/cc、逃飛率24%)及びマルトデキストリン490gを各々秤量し、FLO-1型流動層造粒機〔フロイント産業(株)製〕に入れ混合する。この

流動層に、1%(W/W)のヒドロキシプロピルセルロースを含有する40%(W/W)含水エタノール溶液 100gを噴霧しながら、60℃の送風温度で流動層造粒し、32メッシュで整粒した。この造粒物のゆるみ見掛比重は0.41g/cc、逃飛率は10%であった。

つぎに、当該造粒物32gを滅菌精製水80g中に加え、十分攪拌したところ、苦味が全くなきや甘味のある澄明な水溶液が直ちに得られた。この水溶液にパラオキシ安息香酸ブチルを1%(W/V)含有するエタノール溶液 1ml、及びステアリン酸ポリオキシル40の 0.5gを加え、十分攪拌混合したのち滅菌精製水にて全量を 120gとした。この最終液を95℃で 1時間、加熱滅菌し、ついで60℃まで放冷し、これを30ml容量のドリンク剤用瓶 4本に、均等に小分け充填し、メタルキャップで密封して内服剤とした。各瓶のケノデオキシコール酸含量は、ガスクロマトグラフィーで測定したところ、1瓶あたり79.5± 0.8mgであった。

実施例3

5gのウルソデオキシコール酸(ゆるみ見掛比

重0.25g/cc、逃飛率15%)及びエリスロデキストリン 395gを各々秤量し、FL0-1型流動層造粒機に入れて混合し、ついでこれに、水80gを噴霧しながら、60℃の送風温度で流動層造粒し、32メッシュで整粒した。造粒物のゆるみ見掛比重は0.57g/cc、逃飛率は 9%であった。

この造粒物 4gを滅菌精製水70gに加え、十分に攪拌したところ、直ちに苦味が全くない澄明な水溶液が得られた。

この水溶液に塩酸チアミン20mg、酢酸トコフェロール10mg、リン酸リボフラビン 5mg及びビオチン50μg、タウリン 1000 mg及びローヤルゼリー 250mg、白糖15g、プロピレングリコール 0.1ml並びにオレンジフレーバー 0.1mlを加え、十分に攪拌混合したのち滅菌精製水にて全量を 100gとした。これを 0.45 μのメンブランフィルターを用いて除菌濾過し、得られた最終液を、20ml容量のドリンク剤用瓶 5本に均等に小分け充填したのちメタルキャップで密封し、滋養強壮内服剤とした。各瓶のウルソデオキシコール酸含量は、ガス

クロマトグラフィーで測定したところ、1瓶あたり 9.9± 0.2mgであった。

特許出願人 東京田辺製薬株式会社

代理人 弁理士 松山直行

手続補正書 (自発)

昭和61年 2月18日

特許庁長官 宇賀 道 郎 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許願第292933号

2. 発明の名称

胆汁酸内用水剤

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目7番地3

名称 東京田辺製薬株式会社

4. 代理人 〒115

住所 東京都北区赤羽北2丁目33番3号

東京田辺製薬株式会社研究開発本部内

電話 03(907)1331

氏名 (9283) 弁理士 松山 直行

5. 補正の対象

明細書全文

6. 補正の内容

別紙のとおり

明細書の淨書(内容に変更なし)



61.2.18